(19) 日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)特許出願公表番号

特表2005-516947 (P2005-516947A)

(43) 公表日 平成17年6月9日(2005.6.9)

(51) Int.Cl.7 FΙ テーマコード (参考) CO7D 233/06 CO7D 233/06 4C086 A61K 31/4168 A61K 31/4168 A61K 31/4184 A61K 31/4184 A61P 1/00 A61P 1/00 A61P 1/16 A61P 1/16 審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 (86) (22) 出願日 (85) 翻訳文提出日 (86) 国際出願番号 (87) 国際公開番号 (87) 国際公開日

(32) 優先日

(33) 優先権主張国

特願2003-554191 (P2003-554191) 平成14年12月9日 (2002.12.9) 平成16年8月11日 (2004.8.11) PCT/EP2002/013921

W02003/053434 平成15年7月3日 (2003.7.3)

(31) 優先権主張番号 101 63 239.8 平成13年12月21日 (2001.12.21) ドイツ(DE)

(71) 出願人 397056695

アベンティス・ファーマ・ドイチユラント ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク テル・ハフツング ドイツ連邦共和国デーー65929フラン

クフルト・アム・マイン、プリユニングシ ユトラーセ50

(74)代理人 100091731

弁理士 高木 千嘉

(74)代理人 100127926

弁理士 結田 純次

(74)代理人 100105290 弁理士 三輪 昭次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】置換されたイミダゾリジン、その製造方法、その医薬又は診断薬としての使用、及び、置換され たイミダゾリジンを含有する医薬

(57)

R1 R2

 $(C_3 \quad C_6)$

$$CN$$
 $(C_1$ $C_5)$

 $(C_2 \quad C_5)$ $(C_2 \quad C_5)$ $(C_4 \quad C_6)$

10

20

30

OH NH₂ NHCH₃ N(CH₃)₂ OCH₃

R1 R2

СН

3 OCH3

C1 Br
$$(C_1 C_4)$$

OH $(C_1 C_4)$

R4 R6

R7

R1 R2

$$(C_1 \quad C_5) \qquad (C_2 \quad C_5) \qquad (C_2 \quad C_5)$$

$$(C_3 \quad C_6) \qquad (C_4 \quad C_6)$$

50

NHCH₃ N(CH₃)₂ OCH₃ R1 R2 R1 R2 СН 3 0 C H 3 10 R3 C1 Br $(C_1 C_4)$ $\begin{array}{ccc} (C_1 & C_4) & (C_3 \\ & CN & NO_2 & NH_2 \end{array}$ $(C_3 \quad C_6)$ OH $(C_1 \quad C_4)$ CH₃ Cl Br OH OCH₃ R4 R6 C1 Br CH₃ OH OCH₃ CN NO₂ NH₂ NHCH₃ N(CH₃)₂ 20 R7) ((2 30)) ((S,S) (2,6 2) (2,6) (2) (R,R) (2,6) (2)

) (2,6) (4,5 2) (2,6) (4,5 2) (2,6) (4,5 2 (2,6 2)) (4,5 (2.6) (4,5 2) (2,6) (2

2

) (2

40

50

(

)

(S,S) (2,6) (2) (2,6) (2) (R,R) (2,6) (2) (2,6) (4,5 2 10 (2,6)) (4,5 2) (4,5 2 (2,6 2)) (4,5) (4,5 (2,6) 2) ((2,6 2 20

30

20

30

EP A 825 178 H0E96 F226 NHE3 DE 199 60 204.2 HMR99 L073 WO 01 21582 A1 WO 01 72 742 A1

WO 01 79 186 A1 NHE3

M. Donowits Am. J. Physiol. 276 (Cell Physiol. 45) C136-C1

44

NHE 620 M J. Orlowski J. Biol. Chem. 268 25536 NHE2 NHE I 1 Ernsberger Eur. J. Pharmacol. 134 1 1987

40

R1 $\begin{array}{cccc} & & & & & & \\ \text{CN} & & & & & \\ \text{(C}_3 & & \text{C}_6 \text{)} & & & & \\ \end{array}$ $(C_2 \quad C_5)$ $(C_4 \quad C_6)$

> OH NH₂ NHCH₃ N(CH₃)₂ OCH₃ 50

R1 R2

R1 R2

СН

3 0CH₃ R3

C1 Br $(C_1$ $C_4)$ OH (C₁ C₄)

R4 R6

 $(C_3 \quad C_6)$ 20 $(C_1 \quad C_4)$

R7 $(C_3 \quad C_6)$

30

R1 R2 $(C_2 \quad C_5)$ $(C_2 \quad C_5)$ $(C_1 \quad C_5)$ (C₃ C₆)

NHCH₃ N(CH₃)₂ OCH₃

R1 R2 40

R1 R2 CH₃ OCH₃

C1 Br $(C_1 C_4)$ OH $(C_1 \quad C_A)$ 50

```
R 4
   R6
               Cl Br CH<sub>3</sub> OH OCH<sub>3</sub> CN NO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub> NHCH<sub>3</sub> N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>
R7
    10
           6
    (2
                                ) (
(S,S) (2,6
                 ) (
                                        2
                                                    20
(2,6
                 ) (
                                         2
                                               )
(R,R) (2,6
                 ) (
                                         2
                                             )
     (
                          2
                                ) (2
)
     (2,6
                  ) (4,5
                                             2
)
(2,6)
     (2,6
                 ) (4,5
                                              2
                                                    30
                 ) (4,5
                                            2
(2,6
             ) (4,5
                                         2
                                            )
             ) (4,5
(2,6
                                   2
                                         )
  (2,6
                  ) (
                                               2
                                                    40
(S,S) (2,6
                ) (
                                         2
                                               )
(2,6
                 ) (
                                         2
                                             )
                ) (
(R,R) (2,6
                                         2
                                              )
     (2,6
              ) (4,5
                                             2
 )
                                              2
                  ) (4,5
     (2,6
                                                    50
```

(2,6) (4,5) (2,6) (4,5) (2,6) (4,5) (2,6) (4,5) (2) (2,6) (2,6) (2) (2)

R1 R2

10

II

Ш

$$R5$$
 $R6$
 $R7$
 $R3$
 $R6$
 $R7$
 $R1$
 $R1$
 $R1$
 $R1$
 $R2$

Synthesis 1974 41-41

Synthesis 1977 864-865

J. Med. Chem. 1975 18 90-99

Justus Liebigs Ann. Chem. 1962 657 104

ΙΙ

20 11 IV 111

NHE NHE3

NHE3 I1 2

NHE3 Larry

Fliegel Biochem. Cell. Biol. 76 735-741 1998

E. Ma Neuroscience 79 591-603

+ +

respiratory drive

20

10

NHE

intestinal blockage

blockage

30

40

NHE

30

ACE

 $$\operatorname{\text{NHE}}$$ HMG $$\operatorname{\text{CoA}}$$ 20

NHE

0.1 10 0.3 10 0.001m 75kg 0.1mg kg 30 mg kg mg kg g kg 200mg kg 20 Rt TFA LCMS MS C1 + ES+ 30 Rt LCMS Merck Purospher 55mm 95 0.05 TFA 95 95 1 . 5 0.5ml YMC J'sphereODS H80 33 m m 95 0.05 TFA 95 2.3 95 40 0.1 m 1HPLC Merck Purospher RP18 (10 M) 250 25mm 90 0.05 TFA 90 40 25 m l

```
(13) JP 2005-516947 A 2005.6.9
        (S,S) (2,6
                                  ) (
     )
                                                                          10
                                                 (18,28) ( ) 1,2
 2,6
                                     600mg
                    336mg
                                    30m1
                                                 70
                                                  840mg
                                                       15ml
                                  420mg
                     N,N'
                                                      226mg
  m 1
                                              70
  HPLC
                                                                          20
                                               70 mg
LCMS Rt 3.69
MIS ES<sup>+</sup> M+H<sup>+</sup>
             284.2
              (2,6
                                 ) (
                                                                  2
     )
                                                                          30
                       TFA
                                      600mg 1,2
 2,6
        336mg
                900mg
                        454mg
    112mg
LCMS Rt 3.65
MS C1^+ M+H^+
               284.1
                                                                          40
       (R,R) (2,6
                                 ) (
                                                                   2
     )
```

HPLC

30

MN Nucleosil 100 5 C18 250 25mm 20ml

10mg

LCMS Rt 3.70 MS C1⁺ M+H⁺ 284.0

2) (2 20

1.96 0.011 1.85 0.01 THF 50ml

N (2) N' (2) 2 2 1.6 THF 10ml 40 10

) (2,6

2

10

(4.5 tert

)

2,6 150mg 2,2,5,5 10 127mg Synthesis 1999 2 228 3,4 1.5ml 15 N , N' 126mg m 1 HPLC

111mg

N,N'

MS C1⁺ M+H⁺ 342.2

LCMS Rt 4.43

(2,6) (4,5) 2

CIH

2,5 226mg Synthesis 1999 2 3,4 228 THF 2.5ml 2,6 150 80 40mg N,N' 324 mg

HPLC

40

220mg

20

30

LCMS Rt 1.93 MS ES + M+H+ 314.1

実施例		塩	準じた 実施例	MS [M+H ⁺]	LCMS- Rt [分]	
8	CI HN H	TFA	7	309.0 (ES ⁺)	1.84 (B)	10
9		нсі	7	309.1 (ES ⁺)	1.87 (B)	20
10	C T T T T T T T T T T T T T T T T T T T	НСІ	7	286.1 (ES ⁺)	1.75 (B)	
11		TFA	7	270.1 (ES ⁺)	1.56 (B)	30
12	A CI	HNO ₃				

50

NHE

BCECF		NH_4 C 1				
975 1	NH ₄ C1		25 1			
pН	NHE1	NH	E 2	NHE3		
рН			pН	100		
$N\mathbf{a}^{+}$	133.8mM NaCl	4.7mM KC1	1.25mM CaCl ₂	1.25mM MgCl ₂		
0.97 mM Na ₂ HPO ₄ 0.	23mM NaH ₂ PO ₄ mM	Hepes mM		NaOH pH 7.		
0			Na ⁺	133.8mM		
4.7 m M K	Cl 1.25mM CaCl ₂ 1.	25mM MgCl ₂	0.97mM K2 HPO4	0.23mM KH2PO4		
mM Hepes mM	KOH	рн 7.0			10	
Na ⁺		-		pН		
		Sigma	Plot	-		
I C	NHE		pН			
	M] (rNHE3)					

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internamental Application No

PC	CT/EP 02/13921
A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/4168 A61K31/4184 A61P11/00 A61P25/00 A61P43/00 C070233/50 C070235/02 C070235/30	
According to international Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
3. FIELDS SEARCHED	
fill imum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K C070	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included	in the fields searched
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical sea CHEM ABS Oata, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEOLINE	nch terms used)
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category * Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevent to claim No.
A TURNER J R ET AL: "Transepithelial resistance can be regulated by the intestinal brush-border Na(+)/H(+) exchanger NHE3." AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. CELL PHYSIOLOGY. UNITEO STATES DEC 2000, vol. 279, no. 6, December 2000 (2000-12), pages Ci918-Ci924, XP002233332	1-19
ISSN: 0363-6143 page C1921; table 1 P,A WO 02 46169 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 June 2002 (2002-06-13) the whole document	1-19
Further documents are listed in the confinantion of box C. Pelent family men	nbers are listed in annex.
**A document defining the general date of the not which is not considered to be of particular relevance	and after the international filting data in conflict with the application but in conflict with the application but in conflict with the application but in the property interprint the relevance; the claimed linvention novel or cannot be considered to op when the document its siteon allow exceeding the decision of the conflict which will be conflicted in the confliction to involve an inventive step when the view one of more other such document being obvious to a person sidillad to same patient family attended to the confliction of the confli
19/03/2003	
Name and malling address of the ISA European Patent Office, P.B. 58 18 Patentinen 2 NL - 2280 HV Filipsmilt, Tel (+3)-7/3 984-3940, Tx: 31 651 epo nt, Schmid J.	
Fax: (+31-70) 340-3016 Schmid, J-	−C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

" jarmation on patent tamily members

Intern Application No PCT/EP 02/13921

Patent document cited in search report	Publication date	Paten mem	t family ber(s)	Publication date
WO 0 246169	A 13-06-2002	AU 19 WO 02	060292 A1 013502 A 046169 A1 032842 A1	20-06-2002 18-06-2002 13-06-2002 19-09-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT Intermanales Aktenzeichen PCT/EP 02/13921 A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/4168 A61K31/4184 A61P11/00 A61P25/00 A61P33/14 A61P43/00 CO7D233/50 CO7D235/02 CO7D235/30 Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprütstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K C07D Becherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese Unter die recherchierten Gebiete fallen Wahrend der internationalen Becherche konsultierte eiektronische Datenbank (Neme der Datenbank und evit verwendete Suchbantiffs) CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Bezeichnung der Verottentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch Nr. TURNER J R ET AL: "Transepithelial 1-19 resistance can be regulated by the intestinal brush-border Na(+)/H(+) exchanger NHE3." AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. CELL PHYSIOLOGY. UNITED STATES DEC 2000, Bd. 279, Nr. 6, Dezember 2000 (2000-12), Seiten C1918-C1924, XP002233332 ISSN: 0363-6143 Seite C1921: Tabelle 1 WO 02 46169 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13. Juni 2002 (2002-06-13) 1-19 P,A das ganze Dokument X Siehe Anhang Patentfernilie Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu 17 Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldiedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden. ist und mit der Anmeldung wicht kottein, sondern aus zum Vereifandnis des der Erfindung zugundellisgenden Prinzips oder der hr zugrundelegenden Theoritä angegaben ist. * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen 'A' Veröttentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik delmien, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "X Veröffenlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Väligkeit beruhend betrachtet werden Anneldedatum verkfortilicht worden ist 1º Vertfünstlichung, die geeignet ist, einem Prioritäteanspruch zweiselnäß erseleinen zu lessen, oder durch die das Vertfünstlichungsdatum einer anderen in Recherchenbortat genannten Vertfünstlichung lebeigt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wei ausgelührt). O Vertflentlichung, die sich aut eine mindliche Oftenbarung, eine Benatzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht. P Veröfentlichung, die sich aut eine mindliche Oftenbarung, eine Benatzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht. P Veröfentlichung in Prioritätischaltum veröfentlicht worden ein. Veröfflestlichung von besonderer Bedeutung, die beenspruchte Erfindung kann nicht alls auf editiderischer Tätigteit Ceruhend betrachtet werden, wenn die Veröffestlichung mit einer ook mohrenn anderen Veröffentlichungen dieses Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung üb reinen Fachmann abhelliegend ist *& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patenttamitle ist Datum das Abschlusses der Internationalen Recherche Absendedatum des internationalen Becherchenherichts

19/03/2003

Bevolfmächtigter Bediensteter

Schmid, J-C

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

4. März 2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Palentami, P.B. 5678 Palentiaen 2 NL – 2280 HV Fijswijk TEL (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31–70) 340–3016

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungt.....die zur selben Patentiamilie gehören

Internal pales Akterizetchen
PCT/EP 02/13921

im Recherchenbericht angeführtes Patentdokums	ent	Datum der Veröttentlichung		Milglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0246169	A	13-06-2002	DE AU WO US	10060292 A1 1913502 A 0246169 A1 2002132842 A1	20-06-2002 18-06-2002 13-06-2002 19-09-2002

(51) Int.Cl. ⁷	
3/06	3/06
9/10	9/10
11/00	11/00
13/12	13/12
25/02	25/02
33/00	33/00
33/14	33/14
235/02	235/02
235/30	235/30

(81) AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)

(72)

(72)

(72)

() 4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 BC39 MA01 MA04 NA14 ZA05 ZA36 ZA59 ZA75 ZA81 ZB35 ZB37 ZC33

$$\begin{array}{c|c} R3 & & \\ R4 & & \\ R5 & & \\ R6 & & \\ R7 & & \\ R2 & & \\ \end{array}$$